FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

552

DIPLOME D'ETAT

PAR

Robert ZITTOUN

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 12 Décembre 1932 à Bizerte (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

TOLERANCE AUX SUCRES

ET FERMENTATIONS INTESTINALES

INTERET DU DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE FECAL

Président : Mr. J. CATHALA, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Robert ZITTOUN

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 12 Décembre 1932 à Bizerte (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le :

TOLERANCE AUX SUCRES

ET FERMENTATIONS INTESTINALES

INTERET DU DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE FECAL

Président : Mr. J. CATHALA, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er **ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE**
2e **ASSESSEUR** . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)

ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.)
Anesthésiologie	GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Bactériologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Biochimie médicale	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Carcinologie	PLAS (F.)
Dermato-Syphiligraphie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.,
Electro-Radiologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Hématologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Histologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Hydrologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hygiène	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Maladies infectieuses	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Médecine légale	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine du travail	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Neuro-chirurgie	ALBAHARY (C.)
Obstétrique	PERTUISET (B.)
Ophtalmologie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Orthopédie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.)
Oto-rhino-Laryngologie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Parasitologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Pathologie chirurgicale	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie exotique	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.)
Pathologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pédiatrie-Puériculture	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A ma Femme

A ma fille

En témoignage de mon profond amour .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0026

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Jean CATHALA

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Membre de l'Académie de Médecine .

Qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse .

Ce trop court séjour dans son service
nous aura permis d'apprécier sa bonté
et la richesse de son enseignement .

A Monsieur le Professeur Agrégé C. POLONOVSKI

Médecin Assistant de l'Hôpital des Enfants Malades

Chef de laboratoire .

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail

En le remerciant pour son précieux concours .

A nos Maîtres ,

Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur J. QUENU
Monsieur le Professeur Agrégé G. THOMERET
Monsieur le Docteur P. UHRT
Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS
Monsieur le Docteur J. MEILLERE
Monsieur le Docteur J. CELICE

Maîtres d'Internat

Monsieur le Docteur J. WEILL
Monsieur le Docteur P. de GRACIANSKI
Monsieur le Docteur F. LAYANI
Monsieur le Docteur J. BOUSSER
Monsieur le Docteur F. SIGUIER
Monsieur le Docteur J. CAROLI
Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Au personnel de la

Clinique Médicale Infantile,

Qui nous a grandement aidé dans ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Il y a cinq ans se tenait à New-York un symposium à l'occasion du centenaire de la publication pas Pasteur de son mémoire sur "la fermentation appelée lactique" . Il était juste, à une époque où l'ensemble des progrès de la médecine dépend des recherches biochimiques et enzymologiques, d'honorer la mémoire de celui qui fut le promoteur de ces progrès. Par ses travaux désormais célèbres, Pasteur en effet montrait que la transformation du sucre en acide lactique est dûe à la présence de ferments visibles au microscope et ayant les caractères d'organismes vivants. C'était, à l'échelle microscopique la preuve de l'existence d'une biochimie qui ne devait pas tarder à être appliquée à l'homme.

Vingt-cinq ans plus tard, en 1 882 Germain Sée, dans ses écrits sur les dyspepsies, allait prouver que la semence avait portée ses fruits. En s'élevant contre la confusion qui avait régné jusque là entre dyspepsie et gastrite, il écrivait :

" Toutes ces erreurs, ces obscurités, ces imperfections, tiennent à une seule raison ; on a oublié que les digestions sont avant tout des opérations chimiques, et qu'il ne saurait par conséquent y avoir que des dyspepsies du même ordre, quel que soit l'organe ou le suc digestif en défaut " . Et plus loin : " Les organes digestifs ne valent que par leur sécrétion, et celle-ci ne doit son pouvoir qu'aux ferments digestifs .... Ainsi, dans tous les cas, pour constituer une dyspepsie gastrique ou intestinale, le trouble chimique est la condition sine qua non.... La dyspepsie peut se passer de liaisons anatomiques, et, lorsqu'elles existent, elles n'agissent qu'en compremettant l'intégrité de la sécrétion " .

La publication récente chez l'enfant par différents auteurs Européens d'observations de diarrhée par insuffisance congénitale d'hydrolyse des sucres nous a amené à étudier à nouveau le chapitre déjà classique des fermentations intestinales. Nous avons essayé alors d'apprécier les différentes

méthodes d'exploration de ces fermentations, qu'elles soient normales ou pathologiques, et en particulier le dosage de l'acide lactique dans les selles de 24 heures, proposé récemment comme moyen de diagnostic. Nous avons donc tenté d'en préciser les taux normaux d'excrétion, et d'apprécier, par des mesures après charges en différents sucres, la tolérence aux hydrates de carbone des sujets normaux.

- : - : - : -

I - LES FERMENTATIONS INTESTINALES

Rappel physio-pathologique

- : -

Il nous parait utile tout d'abord de résumer la physio-pathologie des fermentations intestinales telle qu'elle ressort des écrits classiques et des travaux récents . Cette fermentation se fait principalement au dépens des sucres alimentaires. Ceux-ci normalement sont, du fait de la digestion, hydrolysés en hexoses qui sont absorbés. Mais certains sucres peuvent, en totalité ou en partie ne pas l'être. De ce fait ils parviendront à la région iléo-coecale normalement peuplée de germes anaérobies saccharolytiques. Ceux-ci vont s'attaquer alors à ces sucres et, par fermentation, les transformer en acides organiques de faible poids moléculaire qui vont acidifier le milieu.

Ces fermentations se produisent déjà à l'état normal, physiologique, et sont en équilibre avec les processus de putréfaction qui se produisent en aval dans le colon. Dans certaines conditions (excès d'apport hydrocarboné relatif ou absolu, insuffisance digestive portant sur les enzymes d'hydrolyse des sucres) ces phénomènes de fermentation vont s'exagérer, et, par accumulation des acides organiques, notamment des acides lactique et acétique, déborder les mécanismes de régulation et entrainer finalement une irritation de la muqueuse avec diarrhée .

Nous allons donc brièvement rappeler les processus biochimiques et physiologiques qui aboutissent à l'excrétion fécale des acides organiques.

A - LA DIGESTION DES GLUCIDES .

Elle représente le premier temps essentiel de ce processus.

En effet les hydrates de carbone échapperont d'autant mieux à la fermentation intestinale qu'ils seront mieux hydrolysés et absorbés.

Il persiste encore au sujet de l'hydrolyse enzymatique des glucides dans le tube digestif un grand nombre d'inconnus. Nous n'en rapellerons donc que les données maintenant bien établies.

1°- Le rôle préliminaire de la cuisson est capital .

En effet, en dehors du lactose du lait et du saccharose des betteraves, la plupart des glucides ingérés proviennent des végétaux . Ils s'y trouvent sous forme d'amidon, mais cet amidon est inclus dans des logettes ou cellules faites de cellulose. La cellulose n'est pas attaquée par les sucs digestifs de l'homme. La cuisson préalable va donc faire éclater les cellules et liberer l'amidon, dont elle va par ailleurs commencer l'hydrolyse.

2° - La digestion de l'amidon se fait grâce aux amylases. La première qui intervient est l'amylase salivaire ou ptyaline qui n'attaque bien que l'amidon cuit. Cette action de la ptyaline va se poursuivre dans l'estomac . En effet le pH optimum d'action de cet enzyme est de 6,8, mais son activité se manifeste dans le large intervalle situé entre les pH 4 et 9 . La ptyaline n'est donc pas détruite immédiatement par le contenu acide de l'estomac et peut encore exercer son action un certain temps. La proportion hydrolysée dans l'estomac peut atteindre 60% . La plus grande partie de l'amidon restant sera hydrolysée dans le duodénum de contenu à nouveau alcalin par l'amylase pancréatique.

Cette hydrolyse de l'amidon passe par une série d'étapes intermédiaires, les dextrines, de poids moléculaire de plus en plus bas. Le terme ultime de cette dégradation est le maltose. Celui-ci sera ensuite dédoublé en glucose.

Il semble en réalité qu'il faille distinguer deux formes d'amidon : l'une linéaire, la n - amylose, attaquée par la β - amylase au niveau des points osidiques 1 - 4 ; l'autre ramifiée, hélicoïdale, attaquée au niveau des liaisons 1 - 6 des bifurcations par la dextrinogène-amylase ou α - amylase . Les deux amylases agissent d'ailleurs synergiquement.

3° - La digestion du
- Glycogène se fait probablement par les mêmes mécanismes .
- L'inuline est entièrement hydrolysé en fructose par la seule acidité du suc gastrique .

4° - Les celluloses sont des substances de structure enserrant entre leurs fibres selon la nature du végétal : des hémi-celluloses (xylane, mannane), des pectines, des gommes et des sucres simples.

Mais l'homme, pas plus qu'aucun vertébré, ne possède aucune diastase digestive susceptible d'attaquer les celluloses. Elle parviennent donc chimiquement intactes au coecum. Là elle seront hydrolysées puis fermentées par les bactéries saprophytes.

5° - Les disaccharides sont hydrolysés par des holoenzymes puissants qui agissent spécifiquement sur les substrats correspondants pour les convertir en monosaccharides.

- L'invertine (appelée aussi saccharase, sucrase, invertase) dédouble la molécule de saccharose ou sucrose en glucose et lévulose.

- La maltase transforme le maltose en deux molécules de glucose. Il existe aussi probablement une isomaltase s'attaquant à la dextrine-maltose et à l'amylopectine.

- La lactase hydrolyse la le lactose en glucose et galactose.

Si l'on excepte les petites quantités de maltase contenues dans la salive et le suc pancréatique, et les modifications relativement discrètes apportées aux sucres par l'acide chlorhydrique gastrique , la responsabilité de cette digestion des disaccharides incombe entièrement aux ferments du suc intestinal.

Enfin il semble que même physiologiquement une petite partie des diholosides échappe à l'hydrolyse : HAWORTH, administrant par la bouche différents disaccharides à des sujets normaux, trouve par chromatographie urinaire après absorption de saccharose et de lactose, une élimination du sucre correspondant. Seul le maltose est totalement hydrolysé.

WINTER, étudiant les lactosuries puerpérales, montre que la tolérance des sujets adultes normaux pour le lactose est très grande. Cependant il trouve une lactosurie, à vrai dire minime, 2 heures après l'ingestion d'une dose supérieure à 50 grammes.

Quoiqu'il en soit, pour l'essentiel, la digestion des glucides aboutit à la formation d'hexoses qui vont être absorbés. On conçoit qu'une insuffisante hydrolyse digestive va laisser dans la lumière une certaine quantité de di et polusaccarides, dont l'absorption sera insignifiante ou nulle, et qui parviendront jusqu'à la zone des fermentations .

B - L'ABSORPTION INTESTINALE

Elle joue également un rôle important dans la mesure où elle soustrait plus ou moins vite, plus ou moins bien et complètement les sucres à la lumière intestinale et à la fermentation .

Or, si on a cru longtemps qu'elle obéissait aux lois de l'osmose on s'est aperçu que seuls les pentoses subissaient ces lois. Il existe entre les vitesses d'absorption des différents sucres des différences très nettes. Si l'on désigne arbitrairement par 100 la vitesse d'absorption du glucose, on trouve (CORI) :

- Galactose	: 110	- Mannose	: 19
- Glucose	: 100	- Xylose	: 15
- Fructose	: 43	- Arabinose	: 9

En outre cette absorption peut se faire contre un gradient de concentration . La muqueuse intestinale y joue donc un rôle actif. La phosphorylation préalable des hexoses, hypothèse soulevée par Veizar est maintenant acceptée par tous les auteurs.

On doit par ailleurs noter que la vitesse d'absorption d'un sucre est diminuée par la présence d'un autre sucre. Le galactose par exemple, ingéré seul, est éliminé partiellement dans les urines, alors qu'ingéré sous forme de lactose et donc combiné au glucose, il n'est plus élimine. La présence simultanée de glucose aura ralenti son absorption laissant le temps à l'organisme de la métaboliser.

Nous avons vu enfin, qu'une fraction des disaccharides est absorbée telle quelle, non hydrolysée. Cette fraction ne pourra pas être métabolisée et sera excrétée dans l'urine .

C - CAS PARTICULIER DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Il est classique de dire que le nourrisson ne peut digérer que des sucres simples, mono et diholosides, et que l'amidon en particulier est inassimilable avant l'âge de 6 mois. De nombreux travaux ont été publiés ces dernières années pour préciser ce point intéressant .

Chez l'animal, la conclusion des chercheurs* est que le nouveau né ne peut utiliser que le lactose et le glucose, mais que, en quelques jours il devient capable d'utiliser plus ou moins complètement d'autres hydrates de carbone

* T.R. PRESTON : Proc. Nut. Soc. 17 : 63 . 1958

Et bien avant la fin de la période normale d'allaitement il pourrait se dispenser du lactose comme source principale d'énergie. Ces conclusions étaient basées sur :

- La présence d'enzymes spécifiques dans le tractus intestinal.[2]

- Et l'ascension du taux des sucres réducteurs dans le sang d'animaux à jeun après administration des principaux sucres[3]

Une étude plus récente de WALKER (J. Agr. Sci . 52 : 352, 1959) apportait d'autres précisions : 40 porcs de la naissance à 5 semaines sont sacrifiés et leurs estomac, intestins et pancréas sont immédiatement prélevés et conservés à basse température. Des extraits enzymatiques sont préparés à partir de ces viscères, et leur activité exprimée en unités arbitraires : Ainsi l'activité amylasique du pancréas est, par rapport à sa valeur à l'âge de un mois, de 5% à la naissance et de 60% à la 2ème semaine. L'activité lactasique du grêle, exprimée en unités de milligrammes de lactose hydrolysé en 1 heure, est relativement constante dans les 5 premières semaines (autour de 6 à 7 000 unités) . Par contre de la première à la cinquième semaine l'activité de la sucrase passe de 60 à 12 000 unités et celle de la maltase de 270 à 22 000 unités.

Walker suggère que chez les animaux d'une semaine l'utilisation de l'amidon est limitée moins par une insuffisance amylasique que par une insuffisance maltasique .

Cependant CUNNINGHAM et BRISSON[4] après des études conduites à peu près de la même façon arrivent à des conclusions opposées .

2° - Chez l'enfant les résultats des recherches sont aussi incertains . Le taux des milituries après ingestion de disaccarides n'est pas plus élevé chez le prématuré et le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé . (HAWORTH)

La concentration en amylase du liquide de tubage duodénal est normale tant chez les prématurés que chez les enfants nés à terme. Mais peut être s'agit-il d'amylase salivaire .

2 - C.B. BAILEY, W.D. KITTS et A.J. WOODS : Candol. J.Agr.Sci . 36 : 51, 1956
D.B. HUDMAN et col. : J. Agr. Food Chem. 5 : 691, 1957

3 - A.M. DOLLAR, K.G. MITCHELL, J.W.G. PORTER : Proc. Nutr. Soc. 16 , xii, 1957

4 - J. Animal Sci. 16 : 574 , 1957

Quoiqu'il en soit de ces recherches on peut dire qu'en clinique les capacités digestives du nourrisson se développent très vite. Si chez le prématuré existe une certaine limitation des fonctions de digestion et d'absorption, elle est très modérée. On est beaucoup moins formel actuellement sur l'absence d'amylase pancréatique jusqu'au 4ème mois et, sachant que l'ingestion d'amidon favorise la sécrétion de ces enzymes, on n'hésite pas à incorporer dès le 2ème mois dans l'alimentation de petites quantités de décoctions de farines .

Nous nous sommes volontairement un peu étendus sur la digestion et l'absorption des glucides. En effet, comme nous l'avons dit plus haut, les fermentations intestinales, que nous allons maintenant étudier, se font aux dépens de cette fraction plus ou moins importante des hydrates de carbone alimentaires qui n'aura pas été utilisée par l'économie de l'organisme .

D - LES FERMENTATIONS INTESTINALES -

A l'état normal se produisent dans la lumière intestinale des fermentations bactériennes aboutissant à la formation d'acides organiques de faible poids moléculaire .

1° - HISTORIQUE

Les fermentations sont connues empiriquement depuis la plus haute antiquité, et exploitées pour la fabrication de l'alcool. La fermentation lactique est utilisée dans la fabrication du beurre, du Kéfir, de la choucroute, dans la maturation des fromages.

Dès 1594 LIBAVIUS distingue la fermentation de la digestion et de la putréfaction . En 1 682, BECHER découvre que seuls les liquides sucrés peuvent fermenter.

Une véritable révolution se produit avec LAVOISIER qui montre que les processus de fermentation doivent être considérés comme des phénomènes chimiques ordinaires.

SCHELE cependant isole les principaux acides-alcools naturels, dont l'acide lactique à partir du lait aigre en 1780.

En 1 680 LEUVENHOCK, se servant de microscope récemment découvert, montre l'existence dans la levure de bière de micro-organismes-globulaires Mais il faut attendre 1835 pour que CAGNIARD-LATOUR affirme la nature vivante de ces micro-organismes "susceptibles de se reproduire par bourgeonnement et n'agissent probablement sur le sucre que par quelque effet de leur végétation et de leur vie" . Cette relation entre organismes vivants et fermentations est définitivement établie par PASTEUR, à partir de 1 857 . Celui-ci découvrait en même temps le rôle de l'anaérobiose l'antagonisme entre les processus respiratoires aérobies et fermentatifs anaérobies. Dans le cas particulier de la fermentation lactique, il montrait qu'elle intéresse le glucose mais aussi la mannite, et qu'elle entraine également la production d'acide butyrique.

Cependant il restait à comprendre le mécanisme de l'action fermentative des bactéries . TRAUBE, en 1 858, émet l'hypothèse que cette action est dûe à des diastases. La preuve en est apportée en 1860 par BERTHELOT qui isole l'inventine à partir de l'extrait de levure, et en 1 897 par BUCHNER qui, en broyant des levures, obtient un jus acellulaire et pourtant capable d'entrainer la fermentation alcoolique du glucose.

Les études biochimiques par la suite devaient préciser les différents stades intermédiaires aboutissant à la formation des acides organiques à partir des glucides. Ce sont surtout les recherches de PARNAS (1 936) et MEYERHOF (1 934) qui ont permis d'éclaircir le mécanisme de la fermentation lactique.

Dans l'ensemble, on peut dire que les fermentations réalisées par les micro-organismes saprophytes de l'intestin sont très voisins de celles réalisées dans les cellules des organismes supérieurs .

2° - <u>BACTERIOLOGIE DES FERMENTATIONS INTESTINALES</u> -

Un très grand nombre de bactéries sont douées de propriétés fermentatives. Ces fermentations sont de nature diverse, portant sur tel et tel sucre, aboutissant à tel ou tel acide organique, au point qu'on s'en sert couramment pour identifier les germes.

Seules nous intéressent cependant ici les bactéries non pathogènes saprophytes de l'intestin. Rappelons donc que les selles normales contiennent 200 à 300 milliards de germes par gramme de selle. Ce chiffre est un peu inférieur dans les selles de fermentation acide.

A - Adoptant la classification de TISSIER, nous décrirons par opposition aux germes protéolytiques, deux classes des <u>germes faisant fermenter les glucides</u>.

- Bactéries protéolytiques : perfringens, sporogenes, streptocoques, staphylocoques, protéus .

- Bactéries peptolytiques :

= Ferments lactiques (Bacillus bifidus, acidophilus, lacti
Ferments acétique (exilis, subtilis
(Entérocoque

= Ferments butyriques (Bacillus saccharo-butyricus
(- lacto-butyricus

= Ferments aminolytiques (Bacillus lacti aérogenes
(Colibacilles .

La coloration par l'iode permet de caractériser cette flore glucidolytique : Un grand nombre de bactéries se colorent en bleu comme l'amidon. Cette flore iodophile est celle qui vit en milieu riche en hydrates de carbone, apparait au moment où ils commencent à fermenter, vers la fin du grêle, atteint son maximum de densité dans le coecum puis se raréfie pour faire place à la flore de putréfaction.

B - Parmi ces bactéries iodophiles, l'une a une importance considérable en physiologie humaine et particulièrement chez l'enfant, c'est le Bifidibacterium bifidum, ou bacillus Bifidus. Isolé en 1899 par Tissier de la flore fécale du nourrisson c'est un bacille très polymorphe, souvent bifide, immobile, Gram +, anaérobie strict. Il produit la fermentation non gazeuse de tous les sucres.

Le bacillus bifidus, par fermentation des glucides, produit de l'acide lactique racémique et un peu d'acide acétique. L'acide pyruvique apparaît comme produit intermédiaire (BERTHELOT et TRIAS) . Le sucre le mieux attaqué est le lactose : Dans les milieux lactosés, on n'observe pas de formes de souffrance .

Le lait maternel riche en lactose lui est le plus favorable. Mais sa croissance est également favorisée par le lait de vache étendu : enrichi en farines et lactose (SITTLER), les bouillies maltées (HECHT), la dextrine (RETTGER et CHAPLIN) .

Le rôle du bacillus bifidus en physiologie humaine a été bien établi par TISSIER : Ce germe n'est pas pathogène, au contraire, c'est un antagoniste puissant des anaérobies pathogènes et putréfiants . KLING a montré en 1 914 que ce pouvoir inhibiteur et antiputride est dû aux acides lactique et acétique .

Son implantation active et artificielle dans l'intestin est possible et a une action favorable sur les infections intestinales de l'adulte.

C - Cependant comme nous l'avons dit plus haut, certains germes pathogènes ont également une action fermentative puissante sur les glucides : Les entero-bacteriaceae , en particulier l'Escherichia Coli, et aussi les Salmonella et Shigella.

Ces fermentations s'accompagnent de dégagements gazeux, et sont plus ou moins actives sur tel ou tel glucide . (Par exemple Escherichia Coli, contrairement aux Salmonelles fait fermenter le saccharose) .

Ainsi donc les fermentations bactériennes qui se produisent normalement dans la région iléo-coecale sont le fait de germes intestinaux saphrophytes, essentiellement anaérobies . Cette flore est normalement en équilibre avec la flore de putréfaction qui se situe en aval. Les mécanismes de régulation qui permettent un tel équilibre restent très mal connus . Il est certain que le pH, normalement acide en zone fermentative joue un rôle. Mais d'autres facteurs mal élucidés interviennent certainement. Quels sont maintenant les mécanismes biochimiques des fermentations qui partant des hydrates de carbone, aboutissent aux acides organiques ?

3° - BIOCHIMIE DES FERMENTATIONS INTESTINALES

A - Nous rappellerons tout d'abord les principaux acides organiques de faible poids moléculaire qui représentent l'aboutissant de ces fermentations :

- L'acide pyruvique $CH_3 - CO - COOH$
- L'acide lactique $CH_3 - CHOH - COOH$ résulte de l'hydrogénation du précédent . C'est un liquide sirupeux soluble dans l'eau
- L'acide acétique $CH_3 - COOH$
- L'acide formique $H - COOH$
- L'acide butyrique $CH_3 - CH_2 - CH_2 - COOH$ et son homogue inférieur l'acide propionique : $CH_3 - CH_2 - COOH$
- L'acide valérique $CH_3 - (CH_2)_3 - COOH$
- L'acide isobutyrique $(CH_3)_2 - CH - COOH$
- Enfin l'acide isovalérique $(CH_3)_2 - CH - CH_2 - COOH$

A l'état normal en acides sont exrétés dans les selles en quantités variables . Les taux moyens d'excrétion par 24 heures sont d'après WEIJERS et col . :

- Acides acétique : 125 mg. à 500 mg.
  lactique : 25 mg.
  propionique: 20 à 100 mg.
  butyrique : 20 à 100 mg.
  valérique et isovalérique : 10 à 30 mg.
  formique et isobutyrique : quantités négligeables.

Tous les sucres peuvent fermenter . Les di et polysaccharides sont préalablement hydrolysés. Il est probable que les enzymes d'hydrolyse des bactéries sont semblables, sinon identiques à celles des organismes supérieurs. Dans le cas particulier des celluloses interviennent des cellullases exo-cellulaires .

Les hexoses qui vont résulter de cette hydrolyse subissent également un sort difficile à préciser dans son intimité. Il est possible que la transformation du glucose en acide pyruvique par les bactéries passe par les mêmes stades anaérobies que celle qui s'opère dans les cellules des organismes supérieurs . Pour mémoire nous rappellerons ces principaux stades intermédiaires :

Glucose .I. phosphate ← Glycogène
↓
Glucose → Glucose -6- phosphate → Fructose-6-phosphate
↓
Acide Phosphoglycérique ← Phosphosglycéraldéhyle ← Fructose-I-6- phosphate
↓
Acide pyruvique → Acide lactique .

B - La fermentation lactique .L'acide lactique obtenu est racémique optiquement inactif ou peu actif. La légère prédominance d'une forme activite sur l'autre dépend de l'espèce bactérienne, de la nature du sucre fermenté, et des conditions du milieu(pH).

La fermentation est gênée par une trop grande acidité : Les bacilles voient leur activité diminuer si l'acide lactique n'est pas neutralisé ou évacué au fur et à mesure de sa production .

La transformation d'acide pyruvique en acide lactique peut emprunter plusieurs voies :

- La dismutation réaction aérobie, fut la seule connue pendant longtemps . KREBS avait déjà décrit une dismutation de l'acide pyruvique en acide lactique au contact de certains tissus animaux . De même une préparation enzymatique d'Escherichia doli ou de Streptococcus - fecalis catalyse une réaction de dismutation qui aboutit à l'acetyl-phosphate (KORKES) :

$$2\ CH_3 - CO - COOH + PO_4H_3 \longrightarrow CH_3 - O - PO_3H2 + CH_3 - CHOH - COOH + CO_2$$

La présence d'ions Mn ++ ou Mg ++, de cocarboxylase, coenzyme A et codéhydrase I est indispensable .

Les travaux de DAKIN et de NEUBERG montrent qu'il existe dans tous les tissus vivants une diastase ; la cétoaldéhyde mutase qui transforme le méthylglyoxal en acide lactique.

- On admet cependant que la transformation d'acide pyruvique en acide lactique suit habituellement une autre voie, anaérobie, faisant intervenir la lacticodeshydrogénase, dont l'apoenzyme a été obtenu à l'état cristallisé et décrit sous le nom de protéine C .

Avec PARNAS on admet une période d'induction pendant laquelle s'accumulent l'acide pyruvique et le phosphoglycérol, puis une période d'état pendant laquelle l'acide pyruvique est réduit en acide lactique.

C - Autres fermentations . Nous serons plus brefs sur les processus aboutissant à la formation des autres acides organiques

- La fermentation butyrique se fait suivant le schéma global suivant :
Lactate de Ca + ferments butyriques (notamment certains Clostridium ou le Bacillus macerans) ——— Butyrate de Ca + CO_2 + H_2 + acide propianique + acide valérique + alcools éthylique et butyrique .

Ce schéma est susceptible de grandes variations suivant la nature du ferment .

- L'apparition d'acides acétique et formique se fait au cours d'une réaction phosphoroclastique de l'acide pyruvique . LIPMANN a mis en évidence cette réaction au cours de la deshydrogénation de l'acide pyruvique par les bacilles lactiques en présence de phosphates libres. La cocarboxylase est nécessaire à cette transformation :

Acide pyruvique + H_2O + PO_4H_3 ⟶ Acides formique et acétique + H_2O + PO_4H_3 .

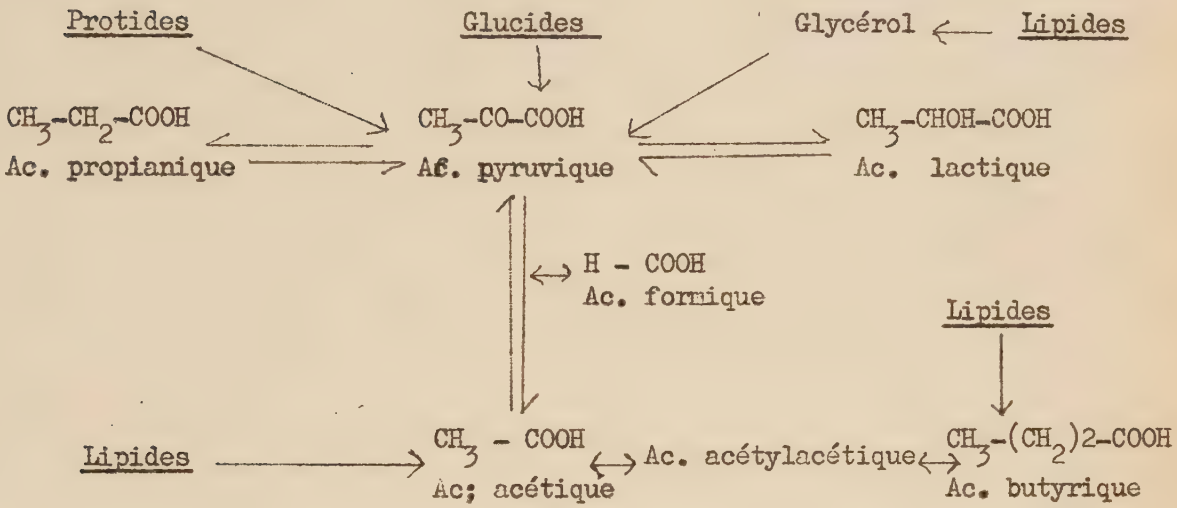
D - Il reste à préciser un point, celui de l'origine protidique ou lipidique possible des acides organiques intestinaux .

En effet certains lipides et protides peuvent, au même titre que les hydrates de carbone, échapper à la digestion et à l'absorption intestinale.

- La dégradation des lipides, par le mécanisme de la -oxydation pourrait conduire ainsi aux acides gras en C_4 (butyrique) et en C2 (acétique) . De même le glycérol en C_3 peut se transformer en acide pyruvique .

- Quant aux acides aminés (notamment l'alanine, la sérine, la cystéine) ils peuvent également conduire par désamination oxydative à l'acide pyruvique . GOIFFON et SALA-ROIG ont montré que chez les animaux strictement carnivores, la putréfaction des protides peut provoquer une augmentation des acides organiques .

Il nous semble plus simple de résumer ce métabolisme intermédiaire par un schéma emprunté à M. POLONOVSKI



Nous ne connaissons que superficiellement encore le détail de ces réactions biochimiques au niveau des bactéries. Une masse de travaux leur est constamment consacrée.

Les espèces bactériennes se caractérisent par des équipements enzymatiques différents spécifiques et les mécanismes biochimiques que nous avons évoqué constituent soit la somme des diverses réactions au cours des fermentations, soit des exemples de réactions susceptibles de varier d'une expèce bactérienne à l'autre .

4° - PHYSIOLOGIE DES FERMENTATIONS INTESTINALES -

Ainsi, soit qu'une partie des glucides n'ait pas été hydrolysée, soit qu'après hydrolyse elle n'ait pu être absorbé, elle parvient à la fin du grêle et au coecum. Là, sous l'action de la flore saprophyte iodophile, elle va subir la fermentation et se transformer en acides organiques .

Le contenu intestinal déversé dans le coecum contient en outre normalement un peu d'amidon et toute la cellulose ingérée. Ceux-ci seront également fermentés, sitôt hydrolysés par les bactéries.

Les acides organiques formés vont être en partie réabsorbés, en partie neutralisés par les sécrétions alcalines de la muqueuse. Lorsque les matières fécales en voie de formation quittent le coecum et le colon ascendant, elle sont voisines de la neutralité et ne contiennent presque plus de glucides utilisables par la flore intestinale. Elles vont pénétrer dans le milieu alcalin de putréfaction du colon gauche. Mais qu'ils soient libres ou combinés à des alcalins, une certaine quantité d'acides organiques est normalement évacuée dans les fèces.

5° - PARTICULARITES DES FERMENTATIONS CHEZ L'ENFANT -

Elles s'expliquent par la brièveté du tube digestif, en particulier du colon, et par la durée relativement courte du transit. L'alimentation infantile est facile à digérer mais demande quand même le même temps de contact avec les ferments et la muqueuse pour être absorbés. La solution de lactose, en partie libérée dès que le suc gastrique, par sa présence ou sa simple acidité, a coagulé le gâteau de caséine englobant les globules graisseux, pénètre dans le grêle. Le lactose, assez difficile à dédoubler fermente facilement. Il pourra donc, selon la masse de lactosérum et la vitesse de son introduction dans le grêle, de son dédoublement et de son absorption, pénétrer plus ou moins loin, voire dans la région iléo-caecale où il apportera le milieu idéal pour les fermentations acides.

La cellulose ingérée dans les purées n'est pas plus digestible que chez l'adulte .

L'amidon des purées et des bouillies est digéré en partie, mais à la différence de l'adulte, on en retrouve normalement en grande quantité dans les selles, même d'enfants constipés .

Le pH des selles de l'enfant au sein est très bas, atteignant 5,2 à 4,8 . Mais cette acidité est très bien supportée par le nourrison. Peut être assure - t - elle la rapidité du transit colique. Une réaction alcaline traduit un trouble digestif : L'hypersécrétion alcaline. Cette acidité est dûe à la présence d'acides gras, mais surtout aux acides de fermentation du lactose. Elle est dûe aussi à la pauvreté en bases.

Chez le nourrisson au lait de vache, le pH des selles est entre 6,8 et 7,5 . Malgré l'abondance des acides de fermentation et l'augmentation des acides gras, les bases surtout terreuses, prennent le dessus .

I I - MOYENS D'EXPLORATION DES FERMENTATIONS INTESTINALES

- : - : - : - : - : -

Il est évidemment impossible en clinique d'explorer les fermentations intestinales in situ . On se basera donc en pratique sur l'examen des fèces qui ne pourra en donner qu'un reflet global et d'ailleurs altéré par la traversée du colon gauche.

1° _ L'examen bactériologique peut donner une idée approximative de l'importance des processus de fermentation . On peut certes pratiquer un compte total des germes, et ensuite un compte différentiel pour apprécier la prédominence éventuelle de la flore anaérobie saccharolytique .

Plus pratique et interessante apparaît la recherche de la colorabilité des germes par l'iode.

2° - La mesure du pH fécal est un bon élément d'orientation. Normalement, la selle est légèrement alcaline ou neutre (pH 6,5 à 7,5) . Chez l'enfant au sein, elle est franchement acide (pH 5 à 6). La réaction des selles dépend essentiellement de trois facteurs :

- La quantité de bases (ammoniaque des putréfactions ou bases fixes d'excrétion) .
- L'abondance des acides gras non absorbés.
- Celle des acides organiques de fermentation .

3° - Le dosage des acides organiques totaux par la méthode de GOIFFON et NEPVEUX inspirée de celle de VAN SLYKE et PALMER pour les acides organiques urinaires, donne chez l'adulte une quantité de 14 à 16 cm^3 pour 100g. de selles . Il s'agit des acides de fermentation, à l'exception des acides gras supérieurs et de l'acide oxalique. Les acides dosés sont libres ou à l'état de sels ; ceci explique qu'il n'y ait parfois aucune concordance entre l'acidité ou le pH de la selle et le taux des acides organique . On admet que chez l'adulte, une valeur supérieure à 18cm^3

est pathologique et traduit l'exagération des processus de fermentation .

Mais chez l'enfant GOIFFON et GUZMANN-BARON trouvent dans 49 cas sur 56 un taux d'acides organiques supérieur à 20 cm^3 .

4° - Le dosage de l'acide lactique dans les selles de 24 heures a été introduit par WEIJERS et ses collaborateurs en 1 960 . pour ces auteurs en effet le taux d'acide lactique est globalement parallèle à celui de l'acide acétique et des acides organiques totaux. Les acides lactique et acétique en cas de processus fermentatif pathologique constituent les 9/10 des acides organiques et leurs variations sont très significatives. La technique utilisée par ces auteurs est celle pratiquée par LONG pour doser le lactate sanguin, modifiée par GERRITSMA .

III - DETERMINATION DES TAUX D'ACIDE LACTIQUE DANS LES SELLES -

Quels sont les taux normaux de l'acide lactique dans les selles de 24 heures, ses variations physiologiques ; quelle est la tolérance aux sucres des sujets normaux du point de vue des fermentations intestinales. C'est à ces questions que nous allons tâcher de répondre .

1° - Technique après avoir ramené le volume des selles à 1 000, on dilue au 1/4 . Des dilutions plus importantes sont exigées par les taux élevés . Nous avons alors appliqué la méthode proposée par BARKER et SUMMERSON pour le dosage du lactate sanguin . Rappelons rapidement le principe de cette méthode :

Dans un filtrat déprotéiné par l'acide trichloracétique, les sucres et autres substances susceptibles d'interférer sont éliminés par le traitement de VAN SLYKE et SALKOWSKI au sulfate de cuivre et à l'hydroxyde de calcium. Un aliquot de cette solution est chauffé avec de l'acide sulfurique concentré pour former un aldéhyde. On mesure cet aldéhyde de façon colorimétrique par réaction avec le p - hydroxy diphényl en présence de cuivre .

2° - Taux normaux d'acide lactique dans les selles de 24 heures

Nous avons effectué une série de mesure chez des sujets dont les fonctions digestives étaient à priori normales : Au total 57 mesures chez 21 malades hospitalisés pour diverses affections (ictère, maladie de Still, rhumatisme subaigu, cardiopathie, congénitale, chorée, néphrose, paralysie faciale, rachitisme, encéphalite, pancytopénie, hypertension artérielle, insuffisance surrénale, hypotrophie, otite, anémie hypochrome) . L'âge de ces enfants s'étale entre 3 mois et 15 ans . Les résultats sont indiqués dans le tableau I . Pour faciliter la lecture nous les avons arrondis aux 10 milligrammes inférieurs ou supérieurs .

Le taux moyen est de 130 mg./24 heures ; l'écart standard de 108, avec un intervalle normal :

$\bar{x} \pm 2S$ = de 0 à 347 mg. En fait cette série est trop courte pour qu'on puisse accorder une grande valeur au calcul statistique, mais la lecture du tableau nous permet de voir que sur 57 mesures 51 sont au dessous de 210 mg/24 heures, avec un maximum réparti entre 30 et 130 mg.

Lorsqu'on étudie les 6 mesures supérieures à 210mg., on s'aperçoit que 3 d'entre elles sont celles qu'on a effectué chez une même malade de 12 mois traitée pour strabisme, et 2 autres chez un autre malade de 13 ans traité pour chorée. Le seul point commum à ces 2 malades est qu'il recevait par la bouche de l'"ultra-levure" , nom commercial de cultures vivantes de Saccharomyces. Nous avons alors relevé les taux trouvés chez les 4 malades qui avaient reçu ce médicament durant la période de recueil des selles : Ces taux étaient de 292, 46, 334, 122, 367, 477, 460, 213, 150,43, soit une moyenne de 241 mg. La différence avec la moyenne des chiffres normaux est significative . Si l'on ne tient pas compte des résultats trouvés chez les sujets ayant reçu des germents per os, la moyenne tombe à 103 mg/24 heures. Peut-être s'agit-il là d'une simple coïncidence. Ce point mériterait d'être vérifié. Mais même sans tenir compte des résultats supérieurs à 210mg. il reste, à la lecture du tableau, que les résultats sont très dispersés, ce qui tient probablement à l'imprécision de la technique, et aussi aux grandes variations observées d'un jour à l'autre chez de mêmes individus.

Nous avons par ailleurs comparé les taux trouvé chez les sujets traités par antibiotiques fongiques à ceuxdes malades qui n'en recevaient pas. L'écart entre les moyennes est tout à fait négligeable : 121 en l'absence d'antibiotiques, 117 sous antibiotiques. Ceux-ci n'interviennent donc pas dans la mesure.

Il faut noter un autre point important ; Les nourrissons et les petits enfants du service étaient nourris avec un lait type Mariott, autrement dit lait de vache entier saccharosé, dextriné et maltosé à 9%, et acidifié par 3% d'acide lactique. Cela fait une dose considérable d'acide lactique ingéré, en moyenne 15 g./ 24 heures . On voit que les taux exrétés chez les

nourrissons sont sans commune mesure avec ce chiffre, ce qui prouve bien que l'acide lactique ingéré est absorbé.

3° - Variations physiologiques du taux d'acide lactique

a) - Variations avec l'âge . Elles apparaissent sur le tableau II Nous n'avons retenu que les valeurs cohérentes, en éliminant les taux aberrants discutés ci-dessus. On voit que dans l'ensemble les taux supérieurs à 100 mg. appartiennent à des sujets de moins de 3 ans, et que les enfants âgés de 5 à 15 ans ont en général des taux inférieurs à ce chiffre. Cependant on trouve aussi des taux bas chez des enfants très jeunes. Ces taux plus élevés chez le nourrisson et dans la première enfance avaient déjà été remarqués par GOIFFON à propos des acides organiques .

b) - Variations avec la surface corporelle . Elles sont du même type mais moins nettes. Cela est dû à la supériorité relative de la surface corporelle du nourrisson.

c) - Variations avec le poids des selles . Elles sont exprimées dans le tableau III . On voit que les points sont à peu près également répartis de part et d'autre de la verticale passant par 100mg. d'acide lactique. Mais aux poids élevés de selles par 24 heures semblent paradoxalement correspondre des taux plus bas d'acide lactique. Nous avons alors vérifié qu'il n'y a pas de rapport précis entre le poids des selles et l'âge. On peut affirmer en tous cas que seul le dosage de l'acide lactique excrété en 24 heures a une signification, et non sa concentration dans les selles. Il faut par conséquent s'attacher à recueillir toutes les selles de 24 heures, et sans qu'elles soient mélangées d'urines, ce qui implique souvent chez les jeunes enfants, et en particulier chez les filles de grandes difficultés pratiques .

d) - Variations avec le pH . Elles sont indiquées dans le tableau IV . nous avons ici retenu tous les chiffres, y compris les taux franchement pathologiques que nous reverrons tout à l'heure. On voit que dans l'ensemble il y a une corrélation entre le pH et le taux d'acide lactique. Plus celui-ci est élevé, plus bas est le pH. Mais de grandes variations sont possibles : Des pH franchement acides, égaux ou inférieurs à 6 sont parfaitement compatibles avec des taux normaux d'acide lactique. A l'inverse des taux élevés de celui-ci peuvent se voir avec des pH neutres ou franchement alcalins.

La mesure du pH n'aura donc jamais qu'une valeur d'orientation .

4° - Au cours des diarrhées infectieuses, chez 14 nourrissons et petits enfants, avec coprocultures positives aux colibacilles ou staphylocoques pathogènes, des séries de mesure ont été effectuées. Ces mesures montrent la fréquence, au cours de ces diarrhées, de taux d'acides lactiques très anormaux, souvent supérieurs à 1g./24 heures. Ces taux redevenaient normaux très rapidement après guérison de la diarrhée. L'ensemble de ces résultats et de ces évolutions est représenté dans le tableau V .

5° - Tolérance aux sucres Nous avons mesuré les taux excrétés après surcharge alimentaire en différents sucres.

Le but recherché était le suivant : En administrant un excès de tel ou tel sucre, on pouvait espérer atteindre ou dépasser les capacités maxima de digestion et d'absorption des sujets, et ainsi amener une augmentation des fermentations . On pouvait ainsi espérer apprécier d'une part la sensibilité de la méthode, de l'autre les capacités digestives de sujets apparemment normaux à ce point de vue, autrement dit leur tolérance aux sucres.

Pour cela, après avoir effectué quelques mesures avec un régime de base, nous avons administré des suppléments successivement de glucose, fructose, galactose, lactose, maltose, saccharose et amidon .

Chacun de ces sucres était donné 5 jours de suite. Les selles étaient recueillies les 2 derniers jours. Un intervalle libre de 3 jours était laissé entre chaque sucre.

Les doses administrées étaient de : 4g./Kg pour le glucose, 3 à 4g/Kg pour le saccharose et le galactose, 2g/Kg pour les autres sucres, sans dépasser la dose totale de 50g./24heures. Le régime de base restait par ailleurs ce qu'il était auparavant.

Les résultats sont indiqués dans le tableau VI . On voit qu'il existe des augmentations significatives des moyennes, après charge en fructose, saccharose, lactose et amidon. En réalité, mieux que ces moyennes, la lecturedes résultats individuels montre la grande variabilité d'un sujet à l'autre. Mais au total, si ces augmentations sont significatives, elles n'atteignent jamais des taux franchement pathologiques, bien que les doses administrées aient été très supérieures aux quantités de ces sucres habituellement ingérés .

6° - Chez deux malades présentant une maladie coeliaque nous avons effectué des dosages en soumettant à un régime avec ou sans gluten :

	sans gluten	avec gluten
J.	25 - 115	74-160-12-42-65
L.	240-98-358-137 97-24-25-35 356-108-78-84-30	34-48-554-131-116 187-174-236-252-15- 23-255-100-620-235 220-82-88-42-25-112 34-69 -

Certes on observe des élévations transitoires du taux de l'acide lactique, mais les chiffres restent dans l'ensemble voisins de la normale.

Les moyennes sont : Régime sans gluten : 70 Mg.

- avec gluten : 146mg.

et s'il y a une augmentation de l'une à l'autre, elles sont trop voisines de la normale pour qu'on puisse en tenir compte .

DISCUSSION -

1° - Valeurs normales - Avec la technique utilisée, les taux normaux sont sensiblement supérieurs à ceux de WEIJERS . Ils sont soumis à de grandes variations individuelles. Celles-ci tiennent en partie au régime, et en particulier à l'équilibre entre les différentes catégories d'aliments, une alimentation plus riche en glucide, et notamment en fructose, saccharose, lactose et amidon entrainent d'avantage de fermentations . Cependant, même pour un régime donné, on observe des variations notables d'un jour à l'autre.

Mais nous devons surtout insister sur un point capital : entre les chiffres élevés trouvés chez les sujets normaux, qui se situent autour de 200 mg. par 24 heures, et les taux pathologiques (trouvés soit dans les diarrhées, soit par d'autres auteurs dans les carences d'hydrolyse) qui se comptent en gramme par 24 heures, il y a une marge importante. Cette marge constitue un véritable volant de sécurité correspondant sans doute à la régulation physiologique des fermentations intestinales .

On peut admettre pour normaux des taux allant de 0 à 250 mg. les taux de 250 à 500 mg. sont élevés, mais ne témoignent pas obligatoirement d'un processus pathologique franc . Au delà il faut admettre qu'il existe une affection perturbant les fermentations dans le sens de l'excès .

2° - Les taux élevés témoignent donc d'une augmentation des fermentations intestinales . Celle-ci peut résulter :

- soit d'une arrivée excessive de glucides dans la région iléo-caecale par :

  = Excès d'apport alimentaire. C'est le cas, nous l'avons vu, du lactose, dont la digestion est assez lente, du fructose dont l'absorption demande deux fois plus de temps que celle du glucose, du saccharose et de l'amidon.

  = Insuffisance d'hydrolyse ou d'absorption digestive d'une ration glucidique normale. C'est un cas assez rare, et nous ne l'avons pas rencontré dans notre série de malade.

  = Transit digestif accéléré, amenant les glucides au coecum avant qu'ils aient eu le temps d'être digérés.

- Soit du développement excessif de la flore fermentative:

  = Saprophyte (cas possible des ferments administrés per os)

  = Pathogènes : Cas des diarrhées infectieuses, le colibacille et le staphylocoque en particulier possédant un puissant pouvoir fermentatif déjà reconnu in vitro .

Mais il faut insister sur les différences d'intensité entre ces fermentations excessives et bien séparer :

- Les fermentations par excès glucidique, habituellement modérées et sans effet néfaste.
- Et les fermentations franchement pathologiques des infections entérales et des insuffisances enzymatiques génératrices de diarrhée.

Nous allons maintenant rappeler les principales affections entrainant de telles fermentations pathologiques et donc au cours desquels on peut trouver des taux franchement élevés d'acide lactique fécal .

TABLEAU I

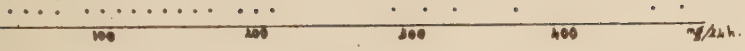


TABLEAU II

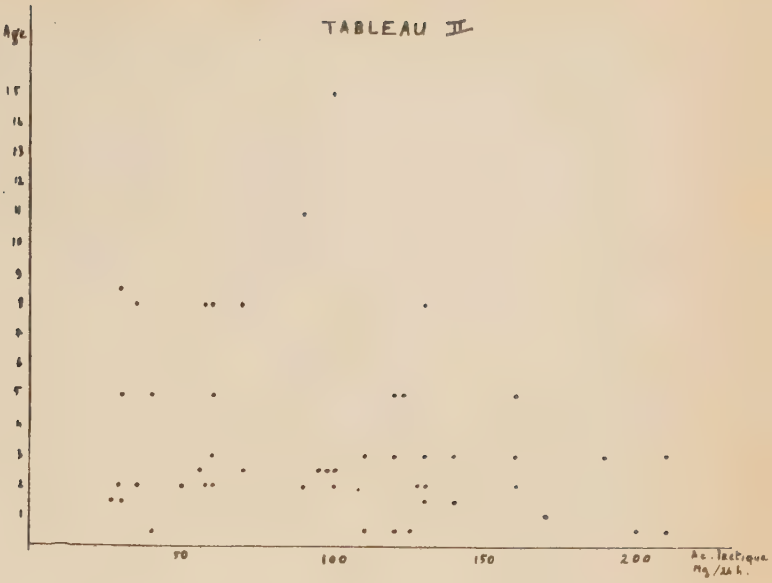


TABLEAU III

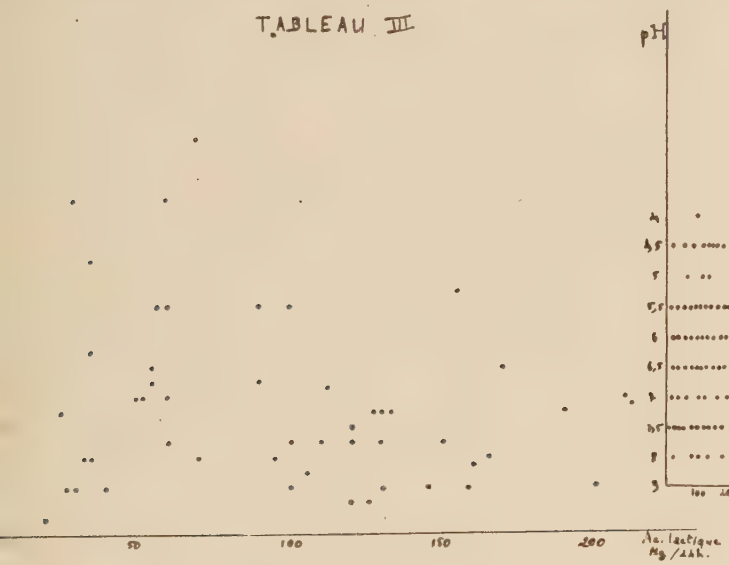


TABLEAU IV

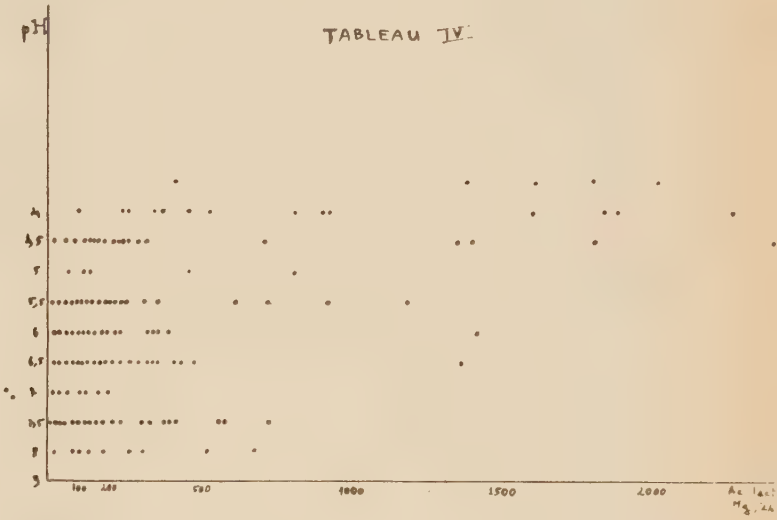


TABLEAU V

DIARRHEES INFECTIEUSES

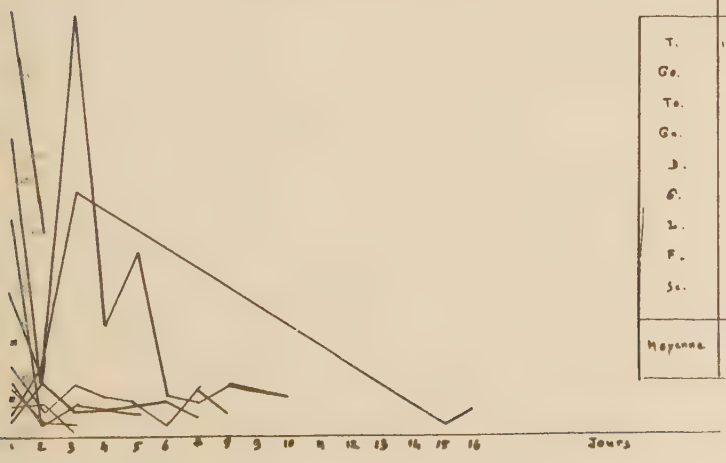


TABLEAU VI

	Regime de base	+ Glucose	+ Fructose	+ Galactose	+ Saccharose	+ Lactose	+ Maltose	+ Amidon
T.	181 - 32 - 120 - 311 - 24 -	153 - 100 -	211 - 124 -	96 - 20 -	376 - 162 -	165 - 514 -		
Go.	88 - 93 - 58 -	38 -	122 - 100 -	12 -	523 - 83 -	167 -	33 - 119 -	3 - 11 -
To.	31 - 72 - 104 - 102 -	45 - 93 - 91 -	220 - 664 -	48 -	735 - 48 -	312 -	98 - 92 -	136 - 56 -
Ge.	58 - 35 - 130 - 69 - 24 -	269 - 96 -	543 - 132 -	26 - 26 -	118 - 89 -	126 - 163 -	96 - 55 -	690 - 600
D.	54 - 151 - 114 -	94 - 105 -			248 - 22 -			
G.	160 - 88 - 125 -	122 - 30 - 85 -			180 - 101 - 16 -			
L.	252 -	53 - 120 - 112 -		60 - 334 -	146 - 196 -			
F.	122 - 36 - 30 -				30 - 69 - 150 -			
Se.	140 -			96 - 42 -	69 - 92 -	198 - 192		
Moyenne	102	106	290	95	185	227	80	236

IV - DIARRHEES FERMENTATIVES ET DYSPEPSIES INTESTINALES ACIDES

- : - : -

1° - HISTORIQUE -

La dyspepsie intestinale acide a été individualisée par Adolf SCHMIDT à la fin du siècle dernier.

RUBNER en 1 879 et MULLER en 1 883 avaient déjà noté qu'après ingestion de riz ou de pain, les excreta de chiens devenaient acides, répandaient une odeur aigre et contenaient des bulles de gaz.

A. SCHMIDT, par la pratique systématique de l'épreuve de fermentation (mesure des gaz dégagés par une dilution des selles mises 24 heures à l'étuve), constate que les fèces de différents individus, nourris de la même façon, ne fermentaient pas d'une manière identique: Chez certains sujets, après des erreurs diététiques ou dans certaines affections digestives, on voit apparaître une fermentation . SCHMIDT concluait donc en 1 898 à l'existence d'une dyspepsie intestinale de fermentation, avec pour dénominateur commun un syndrome coprologique fait de selles pâteuses, jaunes, aérées, d'odeur butyrique, de réaction acide, riches en cellulose, amidon et flore iodophile, donnant enfin à l'étuve une post fermentation .

Pendant ce temps, les auteurs Français, étudiant les dyspepsies du nourrisson, abordaient les mêmes problèmes en pédiatrie. BOUCHARD en 1 884 invoquait pour les expliquer une auto-intoxication dûe soit à des poisons intestinaux d'origine microbienne (et en particulier aux acides libérés par la flore saccharolytique),soit à des aliments

mal digérés. NATALIS GUILLOT en 1 888 indique le premier la diarrhée par usage précoce et excessif des farineux.

MARFAN, en 1 923 montrait déjà une compréhension profonde des diarrhées fermentatives, écrivant : " Quand sous l'influence de l'alimentation, d'un état dyspeptique, d'une modification des sécrétions digestives, les microbes saccharolytiques produisent un excès d'acides, l'observation et l'expérience montrent que le contenu de l'intestin devient irritant pour la muqueuse et détermine du catarrhe".

2° - CLINIQUEMENT -

a) -On peut décrire un syndrome commun de fermentations excessives, quel qu'en soit la cause. Ce syndrome comporte :

- Un météorisme abdominal avec des douleurs plus ou moins continues.
- Des troubles de l'état général avec asthénie surtout psychique; les malades, constamment en quête d'un régime favorable finissent par perturber leur nutrition.

On a décrit des formes pseudo-appendiculaires, pseudo-ulcéreuses pseudo-vésiculaires, un syndrome entéro-viscéral.

Les examens coprologiques permettent le diagnostic. Les selles, 2 à 4 par jour en moyenne, sont spongieuses ou pâteuses, voire franchement liquides, aérées ou non, en tas, d'odeur aigre.

b) - Les causes de ce syndrome chez l'adulte et l'enfant sont nombreuses!

- Excès d'apport de farineux ou féculents.
- Colites primitives (parasitoses, lambliases, infections, intoxications, lésion organique). Dans ces cas se crée un cercle vicieux, la stase dûe à la cause primitive entrainant un excès de fermentation, lui-même générateur de spasme et de stase.

- On a également remarqué l'excès de fermentations au cours des cholecystites, chez les tuberculeux, les mélancoliques anxieux, les enfants porteurs d'eczéma ou de prurigo strophylus .

Nous isolerons chez le nourrisson trois aspects particuliers:

c) - La diarrhée prandiale des enfants au sein, ou "dyspepsie du lait de femme" (MARFAN) . Il s'agit d'une diarrhée prandiale, douloureuse, faite de selles plus ou moins liquides, mousseuses ou grumuleuses, jaune d'or à l'émission, acides et d'odeur aigrelette.
Elle s'accompagne de régurgitations, d'érythème fessier. Mais elles sont toujours bénignes, et l'enfant continue à prendre du poids,. On a invoqué pour les expliquer (LOEPER 1 922) une hyperexcitabilité neuro-végétative entrainant une mauvaise digestion et donc un excès de fermentations. En fait, il faut rapprocher ce tableau de celui des enfants au sein suralimentés. Danc ce cas, c'est l'excès de lactose qui déborde les possibilités en lactase du grêle . Dans le cas de la dyspepsie de MARFAN, le lactose, en concentration élevée dans le lait de femme, débordarait des capacités lactasiques un peu faibles.

Cette insuffisance relative de la lactase intestinale semble bien responsable car SCHMIDT a montré que les intestins non habitués depuis longtemps à recevoir du lait réagissaient à un apport brusque de la même façon .

d) - La dyspepsie des farineux se voit dans le deuxième semestre de la vie. Il est un fait qu'indépendamment de l'insuffisance amylasique normale des tout premiers mois, certains enfants tolèrent moins bien l'amidon que d'autres. Cette tolérance dépend d'ailleurs en partie de la farine utilisée, de la plante qui l'a fournie, du degré de cuisson, du taux relatif par rapport aux autres constituants alimentaires. Ils sont mieux tolérés avec un régime riche en vitamine B.
Cliniquement, après une période de tolérance avec des selles assez volumineuses, homogènes, brunes, s'installe le tableau

clinique décrit plus haut .

Dans les formes sévères, il faudra s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une fibrose kystique du pancréas ou d'une maladie caeliaque .

c) - Quelle que soit la forme clinique réalisée, les explications pathogéniques proposées par les différents auteurs depuis le xième siècle dernier pour expliquer l'ensemble des troubles se réjoignent autour de quelques idées directrices. Dans tous les cas il y a excès de fermentations par arrivée trop massive d'aliments glucidiques dans le termino-iléon et le caecum .

Le primum noveus serait :
- soit un excès d'apport glucidique
- soit une insuffisance fonctionnelle digestive, "dysergie" de MARFAN, "Insuffisance fonctionnelle de l'épithélium intestinal" (FINKELSTEIN), "Insuffisance de ferment amylasique" (GUYOT) . Cette insuffisance fonctionnelle tiendrait elle-même peut être à une hyperexcitabilité neuro-végétative (LOEPER), en tous cas à une prédisposition constitutionnelle (ANDERSEN) .

Il faut encore tenir compte de l'importance du dysmicrobisme intestinal. Certains cas seraient dûs au développement d'une flore saccharolytique qui remonterait haut dans le grêle et ferait fermenter les glucides .

V - LES INTOLERANCES AUX SUCRES PAR INSUFFISANCE D'HYDROLYSE

- : - : -

1° - HISTORIQUE - BASES DU DIAGNOSTIC -

Ainsi l'existence d'insuffisance constitutionnelle des enzymes digestifs d'hydrolyse des sucres était soupçonnée depuis longtemps à propos des dyspepsies fermentatives. Le même mécanisme est invoqué en 1 954 par MONCRIEFF et WILKINSON qui décrivent 3 malades atteints de sucrosurie associée à une débilité mentale et une hernie hiatale : Ces auteurs pensent que la sucrosurie est dûe à une insuffisance congénitale en saccharose, qu'il rangent parmi les erreurs innées du métabolisme. L'existence de ce syndrome sera cependant contesté plus tard, des études systématiques, de PERRY en particulier, montrant la fréquence des sucrosuries alimentaires même chez les sujets normaux .

En 1 955 C. POLONOVSKI décrit un cas, qu'il avait observé avec le Professeur J. CATHALA, de lactosurie chronique chez un nourrisson présentant un syndrome de type coeliaque avec diarrhée chronique et hypotrophie. Il existait à un moindre degré une saccharosurie alimentaire. L'auteur posait alors la question : " Le trouble enzymatique intestinal était-il secondaire à l'atteinte digestive, ou conditionnait-il une entité clinique ?"

P. DURAND, de Gennes rapporte en 1 958 une observation semblable d'un enfant de un an, hypotrophique, présentant une diarrhée rebelle et une lactosurie, évoluant rapidement vers la mort.

Mais c'est HOLZEL, SCHWARTZ et SUTCLIFFE qui, en 1 959, montrent les premiers l'existence d'un déficit congénital en lactase intestinale. Il s'agissait de deux frère et soeur, présentant une diarrhée

rebelle ne cédant qu'à la supression du lait. Il n'y avait pas de lactosurie et l'évolution était plus favorable. La preuve d'un déficit en lactase était apportée par des tests de charge en lactose : on ne trouvait pas l'ascension normale du pouvoir réducteur du sang.

Et c'est à WEIJERS et collaborateurs que revient en 1 960 le mérite d'avoir étudié ces affections de façon approfondie, en précisant les investigations qui permettent d'en faire le diagnostic, ainsi que les traitements à appliquer. Ces auteurs, étudiant systématiquement les différentes épreuves diagnostiques notent que :

a) - Les examens bactériologiques des selles ne sont que d'un faible secours. Certes on observe dans les diarrhées par carence en hydrolases une augmentation du nombre total des germes, et en particulier du nombre de bifidibactérium bifidum et de stroptococcus faecalis, ainsi qu'une baisse du nombre de bactéries aérobies protéolytiques, d'entérobactériaceae et de clostridies. Mais ces numérations de germes sont des techniques longues et n'aboutissent pas à la précision qu' apportent les examens suivants :

b) - La mesure du pH des selles et plus encore celle du taux d'acide lactiqueest une excellente méthode de détection de ces affections . En effet durant les périodes diarrhéiques on assiste à une augmentation considérable du taux d'excrétion des acides organiques. Une étude différentielle de ces acides montrait qu'en phase diarrhéique, ils étaient formés à 90% d'acides lactique et acétique ; ces deux acides dont les taux à l'état normal ou en dehors des phases diarrhéiques étaient remarquablement bas, subissaient donc en période fermentative une augmentation remarquable.

Les taux d'acide formique et iso-butyrique leur sont parallèles mais avec des variations moins significatives. Le comportement des acides propionique et butyrique est bien différent, et il n'y a pas d'excrétion d'acides valérique et iso-valérique durant ces phases diarrhéiques. L'acide caproïque n'est jamais retrouvé.

Nous reproduisons ici le tableau publié par ces auteurs montrant les variations des taux approximatifs d'excrétion d'acides organiques (en grammes par 48 heures) .

	Période non diarrhéique	Diarrhée
Acides gras totaux	0,5 à 1 g.	3 à 8 g.
Acide lactique	# 0 (50 mg.)	1 à 4 g.
acétique	0,25 - 0,50	1 - 3 g.
propionique	0,02 - 0,1	0,2-0,5
butyrique	—id—	0,2-0,5
formique	# 0	0,05 - 0,15
isobutyrique	# 0	0,05
valérique, isovalérique	0,01 - 0,03	0,01 - 0,03

Le premier changement observé durant l'installation d'une phase diarrhéique est l'augmentation d'excrétion d'acide acétique, abaissant le pH de la lumière intestinale et favorisant la croissance des bactéries productrices d'acide lactique. Par contre dès que les disaccharides sont mieux dédoublés et absorbés, la fermentation diminue, le pH remonte et la croissance de ces bactéries est arrêtée.

Le taux d'acide lactique excrété semble donc tout spécialement un bon critère, permettant de déceler des fermentations anormales par trouble de l'absorption des hydrates de carbone, et il est heureux qu'on puisse le doser séparément par une technique relativement simple et facile.

c) - Pour établir le diagnostic d'insuffisance en glucidase, WEIJERS va cependant plus loin et pratique des tests de charge, en administrant per os différents sucres à la dose de 2g./Kg. et en mesurant l'élévation de la glycémie à intervalles précis dans heures qui suivent.

Ces courbes d'"hyperglycémie" par voie orale sont comparées à celle obtenue après absorption de glucose, et permettent des diagnostics précis :

Ainsi lorsque la courbe est normalement élevée après absorption de glucose, et plate après absorption d'un disaccharide, on conclut à une insuffisance en enzyme hydrolysant ce disaccharide. Encore faut-il, après administration des deux sucres constituant celui-ci, s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome de malabsorption .

Exemple : Test de tolérance au lactose :

Courbe normale =
Activité lactasique normale et absorption normale

Courbe plate
↓
Charge glucose + galactose
↓ ↗ =
Courbe
Déficit en lactose

↓
Courbe plate =
Malabsorption

Dans le cas de l'amidon des épreuves différentiées permettront de dire s'il s'agit d'un déficit en amylase, ou en maltase, ou en ces 2 enzymes réunis.

d) - La recherche d'une méliturie à jeun et après absorption du sucre incriminé offre également un grand intérêt.
Rappelons que la liqueur de FEHLING (plus intéressante que le "sucrindex" qui ne dose que le seul glucose) ne détecte dependant ni le saccharose, ni les mélituries inférieures à 1g/litre. Il faudra donc utiliser également une chromatographie des sucres urinaires.

e) - Le diagnostic sera enfin confirmé par des tests thérapeutiques : La suppression du sucre incrimininé entraîne la rétrocession des troubles et le retour à la normale du taux d'acide lactique. L'administration du sucre incrimininé associé à l'enzyme dificitaire aboutit en général au même résultat favorable, et les tests de charge au sucre non hydrolysé associé à l'enzyme manquant donnent des résultats normaux .

2° - L'intolérance au lactose est une affection congénitale et familiale Le premier cas observé, celui de DURAND, survenait chez un enfant de parents consanguins qui avaient déjà perdu 2 enfant par suite de malformations multiples. HOLZEL décrit 2 cas chez 2 frères, guéris par suppression du lactose de l'alimentation. Les 2 cas de DARLING et ses collaborateurs sont un peu différents : lactosurie avec aminoacidurie et évolution mortelle.

JEUNE enfin en 1 960, rapporte un cas mortel chez un nourrisson de 1 mois, les deux ainés étant morts d'"intolérance au lait" .

Les signes de la maladie sont ici encore une diarrhée rebelle apparaissant dès les premiers jours de la vie, accompagnée d'anorexie et d'hypotrophie. Sauf dans le cas de HOLZEL, il existe une lactosurie importante accompagnée parfois d'atteinte rénale avec protéinurie et acidose. Cette lactosurie n'est donc pas constante, et n'a pas non plus une valeur absolue (On connait la possibilité retrouvée 19 fois sur 21 par RAMON-GUERRA et BAUZA dans les gastro-entérites sévères du nourrisson de lactosuries transitoires) .

Il existe enfin souvent une atteinte hépatique (dégénérescence graisseuse centro-lobulaire, ou atrophie brune), une atteinte oculaire (atrophie chorio-rétinienne diffuse) et rénale (dégénèrescence des tubes contournés). L'évolution est variable. Elle peut être mortelle et l'autopsie a montré dans le cas de DURAND une "entérite atrophique", elle peut être plus bénigne, et elle est en tous cas radicalement transformée par la suppression précoce du lait .

3° - L'intolérance au saccharose -

Nous avons vu qu'elle avait d'abord été évoqué devant l'existence de saccharosurie, dont MONCRIEFF avait voulu faire un élément d'un syndrome depuis lors très discuté.

Les cas observés par WEIJERS et VAN DE KAMMERS en 1 960, par DELAITRE et FONTY et par PRADER, AURICCHIO et MURSET en 1 961 se présentent tout autrement :

Il s'agit des nourrissons chez qui apparaît une diarrhée chronique soit après le sevrage s'ils sont au sein, soit dès les premiers jours de la vie s'ils sont d'emblée à l'allaitement artificiel. Cette diarrhée ne reconnait aucune cause apparente et persiste quelque soit le régime qu'on adopte. Dans le cas de DELAITRE et FONTY, les auteurs ont soupçonné le diagnostic en remarquant que le seule point commun à tous les régimes successivement essayés (lait, carottes, pectiques, soja) était la présence de sucrose.

Cette diarrhée s'accompagne de météorisme abdominal et d'hypotrophie. Le diagnostic est basé sur les épreuves décrétées plus haut. Les taux d'acide lactique trouvés dans les selles sont franchement augmentés :

- 1 à 4g. par 48 heures dans les 3 cas de WEIJERS .
- 2,83 g., 2,72 g. et 3,80 g. par 48 heures chez le malade de DELAITRE et FONTY (avec chez 2 témoins : 0,94 et 0,76g.)

Les taux reviennent à la normale soit après suppression du saccharose de l'alimentation, soit après administration concomitante d'invertase (1g. par jour) . L'évolution est régressive du fait de ces précautions, ou même spontanément : Il semble donc se créer une adaptation . PRADER et AURICCHIO notent que 4 parents de leurs malades avaient des troubles analogues dans leur enfance et en avaient guéri.

Le déficit congénital en invertase serait pour eux génétique, et en effet leur 5 cas se répartissent dans 3 familles. La transmission serait autosomab dominante.

3° - <u>L'intolérance au maltose</u> :

N'a pas été décrite en tant qu'affection autonome. Cependant parmi les 3 malades de WEIJERS qui présentaient un déficit en invertase, l'un d'eux avait une courbe d'hyperglycémie plate après charge en amidon ou en maltose ; il ne s'agissait cependant pas d'un déficit en amylase car le tubage ramenait une quantité normale de cet enzyme et la courbe de tolérance à l'amidon restait plate après addition de takadiastase .

Par ailleurs la courbe redevenait normale après charge en maltose + maltase ou en amidon + maltase.

Le Malade de PRADER et AURICCHIO qui présentait également une intolérance au saccharose semble aussi avoir un déficit en isomaltase.

5° - L'intolérance à l'amidon -

Est un chapitre connu depuis longtemps, mais aussi plus complexe et moins bien élucidé.

a) - Nous rappellerons tout d'abord rapidement :
- Les dyspepsies des farineux dûes à un excès de ceux-ci
- Et les formes manifestement secondaires à une insuffisance amylasique au cours d'une affection caractérisée : (insuffisance pancréatique, et, en particulier, chez l'enfant fibrose kystique du pancréas) .

b) - La maladie coeliaque, affection décrite dès 1 888 par GEE, se comporte par bien des points comme une intolérance à l'amidon. Le tableau clinique est voisin, mais la maladie survient surtout après un an . Les selles sont un peu acides, et on y trouve souvent de nombreux grains d'amidon. HERTER, qui créa le terme d'infantilisme intestinal, insistait en 1 908 sur la persistance de la flore intestinale du nourrisson. Enfin STOOS en 1 917, FANCONI et 1 928 établissent le rôle néfaste des farines, et la valeur des régimes à base de fruits et de légumes.

Cependant un grand nombre de caractères permettent d'affirmer l'autonomie de cette affection. L'acidité des selles n'est que modérée (pH : 6,5) . Elles sont abondantes, atteignant facilement 500 grammes par jour, demi-molles, blanchâtres. Enfin il existe une stéatorrhée, faite essentiellement d'acides gras et de savons .

Les épreuves complémentaires affirment le trouble de l'absorption : test au xylose, hyperglycémie par voie orale, hyperlimépie, hypervitaminémie A et iodurie provoquées.

Enfin DICK, WEIJERS et VAN de KAMER ont montré récemment que les enfants atteints de maladie coeliaque toléraient très bien un régime fenfermant de l'amidon, à condition que les céréales, surtout le blé et le seigle ainsi que leurs dérivés, soient absolument exclus. Il revenait à ANDERSON, FRAZER et collaborateurs d'établir que c'est la gliadine du gluten qui est nuisible, alors que l'amidon de blé ou de seigle est bien toléré.

c) - Les travaux d'ANDERSEN d'une part, de MARTIN du PAN et NEYROUD de l'autre devaient reposer la question de l'existence d'une intolérance à l'amidon, en marge ou en dehors de la maladie coeliaque. ANDERSEN en effet décrit des sujets normalement alimentés, sans excès de farineux, et qui se présentent sous l'aspect clinique de maladie coeliaque, avec des selles abondantes, pâles, fétides mais non grasses. Cette absence de stéatorrhée lui fait d'abord conclure à l'existence d'une affection autonome. Mais elle devait bientôt abandonner cette opinion. En effet, d'une part, elle découvre plusieurs exemples d'intolérance aux farineux dans les familles de maladies coeliaques. D'autre part, faisant des tubages duodénaux chez 83 patients atteints de maladie coeliaque, elle trouvait une insuffisance pancréatique portant en particulier sur l'amylase.

THOMSON, dans sa thèse, décrit 3 cas familiaux d'intolérance aux farineux, mais, comme ANDERSEN, elle en fait des formes mineures de maladie coeliaque .

MARTIN du PLAN et NEYRAUD en 1 956 rapportent à leur tour 20 cas, mais sans coeliakie dans la famille. Cependant ils retrouvent le caractère familial et les prédispositions constitutionnelles.

Il est donc trop tôt pour savoir s'il existe une intolérance isolée à l'amidon, et la triple origine, salivaire, pancréatique et peut être intestinale de l'amylase expliquent la complexité du problème.

5° - Nous ne parlerons pas ici des intolérances au galactose et au fructose. Dans ces affections en effet, le trouble enzymatique congénital porte, au niveau essentiellement du foie, sur le métabolisme intermédiaire de ces 2 hexoses.

7° - Pour terminer, une question se pose : Que reste-t-il de "l'intolérance au lait" ?

Rappelons qu'on décrivait sous ce nom au début du siècle des cas d'accidents digestifs et généraux grâves chez des nourrissons après absorption de lait. De nombreuses théories avaient été élaborées, mais lorsque le rôle des infections à colibacilles et staphylocoques pathogènes fut connu, on se rendit compte rapidement que ce chapitre bactériologique rendait compte de la très grande majorité des troubles digestifs de ces nourrissons .

Il reste donc à grouper aujourd'hui, sans le mauvais nom d'intolérance au lait un ensemble de faits disparates .

A savoir :

- Des phénomènes d'allergie, avec réactions à type de choc anaphylactique. Ces cas sont rares, souvent anciens et discutables.

- Des intolérances au lactose ou au galactose, constituants normaux du lait, ou encore au saccharose et au maltose qu'on y introduit artificiellement .

Des études ultérieures devraient montrer la fréquence respective de ces différentes affections. Quant à leur fréquence absolue, l'expérience quotidienne, les tests de tolérance tels que nous les avons pratiqués, suffisent à montrer qu'elle est très réduite .

C O N C L U S I O N S

La publication récente d'observations de diarrhées par carence congénitale d'hydrolyse des sucres conduit à revoir la pathologie des fermentations intestinales .

Le dosage de l'acide lactique dans les selles de 24 heures a été, proposé récemment pour déceler l'existence de ces fermentations excessives. Nous avons essayé, en effectuant ce dosage chez des sujets indemnes de toute affection digestive, ou présentant des troubles intestinaux non spécifiques, d'apprécier les normes de ce dosage, sa sensibilité, les variations des taux en fonction du régime. Nous avons pour cela utilisé la technique de BARKER et SUMMERSON .

1° - Les taux normaux d'acide lactique dans les selles de 24 heures s'étalent entre 0 et 250 milligrammes. Il existe de grandes variations individuelles.
Les taux pathologiques sont supérieurs à 500 mg.

2° - Les taux excrétés sont normalement plus élevés chez le nourrisson.
Ils sont grossièrement proportionnels au pH mais des taux élevés sont compatibles avec des pH neutres ou alcalins.
Ils ne sont pas proportionnels au poids des selles de 24 heures, si bien que la mesure du taux d'acide lactique excrété en 24 heures a seule de la valeur, et non sa concentration.

3° - Si l'on administre des doses de charge de différents sucres, on constate une légère élévation des taux excrétés après absorption de fructose, saccharose, lactose et amidon.
Ces taux restent cependant très au dessous du seuil pathologique, prouvant la bonne tolérance aux sucres des sujets normaux et en particulier leur potentiel important d'hydrolyse des di et polysaccharides et d'absorption des hexoses.

4° - Les taux sont franchement pathologiques, souvent supérieurs à un gramme par 24 heures au cours des diarrhées infectieuses des nourrissons à colibacilles au staphylocoques pathogènes. Ils redeviennent rapidement normaux à la guérison de la diarrhée. Cela tient probablement aux puissantes propriétés fermentatives de ces germes. L'augmentation du taux de l'acide lactique dans les selles n'est donc pas spécifique d'une "intolérance aux sucres" mais témoigne seulement de fermentations intestinales excessives.

Nous nous sommes attachés en outre à étudier la physiologie et la pathologie des fermentations intestinales :

- La physiologie dépend de la qualité de la digestion et de l'absorption des glucides. Elle nécessite une véritable régulation de la flore microbienne intestinale saprophyte.

- La pathologie des diarrhées fermentatives était déjà bien connue et étudiée par les auteurs classiques. Elle vient d'être enrichie par l'individualisation de cas dûs à des déficits congénitaux en enzymes d'hydrolyse des disaccharides. Nous avons procédé à une étude des moyens dont nous disposons pour faire le diagnostic de ces déficits, moyens dont le dosage de l'acide lactique ne constitue qu'un élément. La question de l'existence autonome d'une intolérance à l'amidon par carence isolée en amylase reste posée .

Vu le Doyen de la Faculté
Pr. L. BINET

Vu le Président de Thèse
Pr. J. CATHALA

Vu, et permis d'imprimer
Le recteur de l'Académie de Paris .

J. ROCHE .

B I B L I O G R A P H I E

=-=-=-

10 - AURICCHIO (S. VON) , PRADER (A.), MURSET (G.), WITT (G.)

Saccharos intoleranz . Durchfall. infole hereditären Mangels an intestinaler Saccharaseaktivität.
Helvet. paediat. acta. 16 (5/6) : 483-505, 1 961 .

11 - BARKER (S.B.) SUMMERSON (W.H.)

The colorimetric determination of lactic acid in biological material
J. Biol. Chem. 138 : 535, 1 941

12 - BERNIER (J.J., PAUPE (J.)

Métabolisme des glucides . La digestion des glucides. Le concours med. 81 (3) : 4 031-2, 1 959 .

13 - BORGSTROM (B.) LINDQUIST (B.) LUNDH (G.) .

Enzyme concentration and absorption of protein and glucose in duodenum of premature infants.
A.M.A. J. Dis. Child . 99 : 338 - 43 , 1 960

14 - CATHALA (J.), DEMASSIEUX (M.), RAYNAUD (J.E.)

Sur un cas de diarrhée prolongée avec grande hypotrophie chez un enfant du prenier âge né normal et vigoureux .
Nourrisson . 47 : 8-15, 1 959 .

15 - CHAGNON (J.), JEANDET (J.), LESTRADET (H.)

Méthode micrométrique du dosage du lactate sanguin .
Rev. Franc. Et Clin. Biol. 6 (9) : 953-55, 1 961

16 - DARLING (S.), MORTENSEN (O.) SONDERGAARD (G.)

Lactosuria and amino-aciduria in infancy
Acta. Paediat. 49 : 281-90, 1 960

17 - DELAITRE (M.), FONTY (M.) .

L'intolérance aux sucres chez le nourrisson .
Gazette med. France 69 : 213-29, 1 962

18 - DELAITRE (M.) FONTY (M.), VARLET et FOURRIER .

Diarrhée chronique chez un nourrisson par intolérance au sucre .
Arch. Franc. de Péd. 18 (9) : 1 202, 1 961

19 - DE LEY (J.) SCHE (J.)

Studies on the metabolism of Acetobacter peroxydans II ; The enzymic mechanism of lactate metabolism .
BIOCHEM. Biophys. Acta. 35 : 154-65, 1959 .

20 - DELTHIL (P.)

L'intolérance au lait de vache. Perspectives actuelles .
Nourrison 47 : 113-8 1 959

- 21 - DICKE (W.K.) WEIJERS (H.A.), KAMER (J.H. VAN DE)

Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.
Acto paediat. 42 :34-42, 1 953

22 - Digestion of carbohydrates by the baby pig
Nutrition Reviews . 17 : 337-8, 1 959

23 - DODDS (C.), MILLER (A.L.), ROSE (C.R.)

Blood pyruvate and lactate response of normal subjects to dextrose, sucrose and liquid glucose.
Lancet : 2 178-80, 1 960

24 - DUMAS (J.)

Bactériologie médicale .
Ed. Flammarion - Paris

25 - DURAND (P.)

Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi
Minerva Pediat. 10 : 706, 1 958

26 - DURAND (P.)

Lactosurie et Saccharosurie .
Problèmes actuels de Ped. T. IV : 496, 1 959

27 - DURAND (P.)

Insuffisante hydrolyse intestinale du lactose .
Pédiatrie . 15 : 407, 1 960

28 - FROESCH (E.R. VON), PRADER (A.), WOLF (H.P.), LABHART (A.)

Die hereditäre Fructoscintoleranz
Helvet. pediat. acto : 14(2) : 99-112, 1 959

29 - GERRITSMA(K.W.)

Quantitative determination of the lower fatty acids in faeces by partition chromatography .
Thèse Utrecht 1 954

30 - GOIFFON (R.)

Manuel de coprologie clinique 5ème éd. Paris
Masson et Cie (1959)

31 - HALPERN (Y.S.), UMBARGER (H.E.)

Evidence of two distinct enzyme systems forming Acetolactate in Aerobacta aerogermes.
Journ. of Biol. Chemist. 234 (12) : 3067, 1959

32 - HAWORTH (J.C.)

Sugars in the blood and urine of children following the ingestion of disaccharides.
Arch. of Dis. inChild . 35 (184) : 552, 1 960

33 - HOLZEL (A.), SCHWARZ (V.), SUTCLIFFE (K.W.)

Defective lactose absorption causing malnutrition in enfancy
Lancet ; I 1126-29 , 1 959

34 - HOUVER (A.) DYSPEPSIE

Dyspepsie intestinale acide.
Thèse Lyon 1 948-49 , N° 140

35 - JEANDET (J.)

Quelques aspects physio-pathologiques du métabolisme de l'acide lactique. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger.
Paris - 1 960 - N° 184

36 - JEUNE (M.), CHARRAT (A.), COTTE (J.), FOURNIER (P.), HERMIER (M.)

Sur un cas de lactosurie congénitale .
Pédiatrie , 15 : 441-19 , 1 960

37 - KIYASU (J.Y.) CHAIKOFF (I.L.)

Nature of C 14 compounds recovered in portal plasura during absorption of C 14 labeled hexoses.
Fed. Proc. 15 : 111, 1 956

38 - LONG (C.)

The stabilization and estimation of lactic acid in blood samples
Biochem J. 40 : 27-33 - 1 946

39 - MARFAN (A.B.)

Les affections des voies digestives dans la première enfance.
Masson et Cie 1 923

40 - MONCRIEFF (A.), WILKINSON (R.H.)

Sucrosuria with mental defect and hiatus hernia
Ascto. Paediat. Suppl. 100 : 495, 1 954

41 - PASTEUR (L.)

Mémoire sur la fermentation appelée lactique.
Comptes Rend. Hebd. des Séances Acad. Sciences - Paris 45:913,
1 857 .

42 - POLONOVSKI (C.)

Les explorations biologiques en pédiatrie .
Expension. Scient. Franc. 1 955

43 - POLONOVSKI (M.)

Biochimie médicale 5ème ed. Paris
Masson et Cie , 1 952

44 - POLONOSWKI (M.)

Pathologie chimique - Paris
Masson et Cie 1 952

45 - PRADER (A.VON), AURICCHIO (S.), MURSET (G.)

Durchfall infolge hereditärer Maugels an intestinaler
Saccharoseaktivität (Saccharose-intoleranz)
Schweiz. Mediz. Wochenschr 91 (16) : 465-8, 1 961

46 - SCHMIDT (A.)

Uber Fäcesgährungen
Deutsches Arch. J. Klin Med. 61 : 280, 1 898

47 - SEE (G.)

Des dyspepsies gastro-intestinales
Clinique physiologique Paris (Delahaye ed.) 1 883

48 - SVARTZ (N.)

La production expérimentale de la dyspepsie de fermentation
Arch. J. Verdaungskrankheiten 56, N° 3 - 4 1 934

49 - THOMSON (T.E.)

L'intolérance aux farineux dans la première enfance
Thèse Genève 1 954 N° 2237

50 - UMBARGER (H.E.) HALPERN (Y.S.)

Régulation mechanism in the biosynthesis of acetolactic acid by Aerobacter aerogenes
Bull. Res. Counc. Israel (Exp Med) 8 E : 34-5, 1 959

51 - WEIJERS (H.A.) VAN DE KAMER (J.H.) DICK (W.K.), IJSSERLING (J.)

Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting Enzymes
Acta Paediat. 50 (1) : 55 - 71, 1 961

52 - WEIJERS (H.A.) , DE KAMER (J.H.VAN), MOSSEL (D.A.A.), DICKE (W.K.)

Diarrhea caused by dificiency of sugar splitting enzymes .
Lencet 2 : 296, 1 960

53 - WINTER (L.B.)

The metabolism of lactose .
The Journ. of Physiol. 71 : 341 , 1 931

- : - : - : -: - : - : -

TABLE DES MATIERES

- : -

		Pages
	INTRODUCTION	1
	LES FERMENTATIONS INTESTINALES	
	Rappel physio-pathologique	3
	A - La digestion des glucides	4
	B - L'absorption intestinale	6
	C - Cas particulier du nourrisson et de l'enfant	6
	D - Les fermentations intestinales	8
II -	MOYENS D'EXPLORATION DES FERMENTATIONS INTESTINALES	17
III -	DETERMINATION DES TAUX D'ACIDE LACTIQUE DANS LES SELLES	19
	Discussion	24
IV -	DIARRHEES FERMENTATIVES ET DYSPEPSIES INTESTINALES ACIDES	26
V -	LES INTOLERANCES AUX SUCRES PAR INSUFFISANCE D'HYDROLYSE	30
	CONCLUSIONS	39
	BIBLIOGRAPHIE	41